

Синтез и строение новых гетероциклических систем на базе 3-пирролин-2-она

Косолапова Л.С.,*^а Курбангалиева А.Р.,^а Валиев М.Ф.,^а
Лодочникова О.А.,^б Бердников Е.А.,^а Чмутова Г.А.^а

^а Химический институт им. А.М. Бутлерова Казанского (Приволжского) федерального университета, ул. Кремлевская, 18, г. Казань. Факс: 843 233 7416; тел: 843 233 7462; E-mail: Liliya.Kosolapova@ksu.ru

^б Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КНЦ РАН, ул. ак. Арбузова, 8, г. Казань. Факс: 843 273 2253; тел: 843 272 7573; E-mail: lod_olga@mail.ru

Разработан подход к синтезу различных серосодержащих производных 5-гидрокси-3-пирролин-2-она, основанный на реакциях соответствующих тиоэфиров 5-алкокси-2(5H)-фуранонов с различными азотсодержащими моно- и бинуклеофильными реагентами. В реакциях 5-метокси-2(5H)-фуранона «мостикового» строения с аммиаком и бензиламином получены бис-тиоэфиры пирролинона, содержащие два лактамных фрагмента. Продукты реакций с аминоспиртами в условиях кислотного катализа подвергаются внутримолекулярной дегидратации с образованием новых конденсированных бициклических соединений. Изучены некоторые химические свойства серосодержащих 3-пирролин-2-онов, получены их сульфонильные и 5-алкоксипроизводные. Использование в реакциях аминирования фуранонов *N,N*-бинуклеофильных реагентов позволило получить новые гетероциклические соединения разного структурного типа. В реакции с этилендиамином получен бис-пирролинон, в молекуле которого два лактамных фрагмента через CH_2CH_2 цепочку соединены по атомам азота.

Введение

Ненасыщенные γ -лактамы, синтезу и изучению структуры которых посвящена данная работа, широко распространены в природе, обладают огромными синтетическими возможностями и находят применение в медицине и сельском хозяйстве благодаря огромному спектру проявляемой ими биологической активности. Среди соединений пирролинонового ряда обнаружены вещества, обладающие противомикробной, противовирусной, противовоспалительной, анальгетической, противоопухолевой и другими видами активности¹⁻⁴.

5-Гидрокси-3,4-дихлор-3-пирролин-2-он, в молекуле которого имеется целый ряд различных реакционных центров, можно также рассматривать как азотсодержащий гетероциклический аналог мукохлорной кислоты, которая подробно изучена в реакциях с разнообразными электрофильными и нуклеофильными реагентами⁵. Пирролинон впервые был синтезирован более ста лет назад⁶, однако, в отличие от кислородного аналога, его строение и химические свойства изучены крайне мало, при этом в литературе имеются лишь единичные публикации, касающиеся реакций пирролинонов с серосодержащими нуклеофильными реагентами⁷.

Целью наших исследований являлся синтез и изучение строения и свойств серосодержащих производных 3-пирролин-2-она разного структурного типа. Ранее нами было показано, что прямое тиолирование 5-гидрокси-3,4-дихлор-3-пирролин-2-она затруднено⁸, непосредственное введение арилтиозаместителей удастся осуществить только в 4-ом положении лактамного цикла. В настоящей работе продемонстрировано применение альтернативного метода синтеза сернистых производных 3-пирролин-2-она, основанного на реакциях азотсодержащих моно- и бинуклеофильных

реагентов с различными тиоэфирами мукохлорной кислоты.

Результаты и обсуждение

При взаимодействии аммиака с 5-метокси-2(5H)-фуранонами, содержащими арилтиозаместители у атома углерода C_4 , с высокими выходами образуются соответствующие 5-гидрокси-3-пирролин-2-оны⁸. Реакции проводили при перемешивании водного раствора аммиака с фуранонами в смеси диэтилового эфира и этанола (2:1) в течение 3-5 часов при $t = -15$ - -7°C . Этот метод по сравнению с прямым тиолированием пирролинона имеет ряд ценных преимуществ, такие как быстрота протекания реакции, лёгкость проведения самого синтеза, а также разработки реакционных смесей, и хорошие выходы конечных чистых продуктов.

Развивая представленный метод, мы использовали первичные амины вместо аммиака: в реакциях фуранона **1** с аминами различного строения получены тиоэфиры *N*-замещённых пирролинонов **4-12** (схема 1). Показано, что реакционная способность аминов в этих реакциях существенно различается: в случае бензиламинов и аминоспиртов реакцию вели при комнатной температуре; для изобутил-, изопропил-, α -метилбензиламинов необходимо длительное кипячение в эфирно-этанольной смеси. В случае же ароматических аминов (анилин, *n*-анизол и *n*-анизидин) реакция не идёт даже при длительном кипячении в более высококипящем растворителе.

Используя в качестве исходного соединения 5-метокси-2(5H)-фуранон «мостикового» строения, в реакциях с аммиаком и с бензиламином нами получены бис-тиоэфиры **13** и **14** с $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}-$ цепочкой, связывающей два лактамных фрагмента. Аналоги подобных бис-тиоэфиров пирролинона в литературе не описаны. Синтез этих соединений

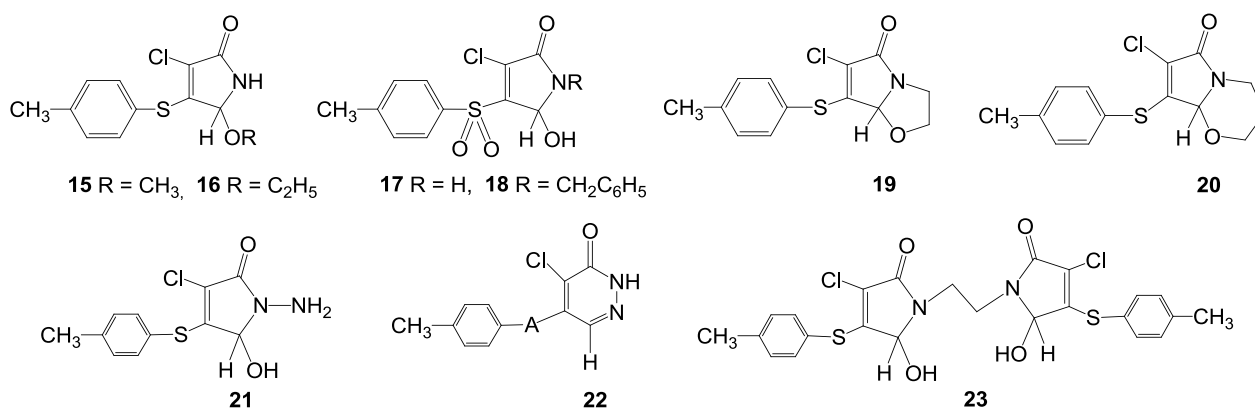


Схема 3. Синтезированные гетероциклические соединения на базе 3-пирролин-2-она.

методом прямого тиолирования пирролинона, по-видимому, практически невозможен. Бис-тиоэфиры **13** и **14** обладают низкой растворимостью в большинстве органических растворителей. В случае соединения **13** в процессе синтеза вначале осаждается исключительно *мезо*-диастереомер мостикового продукта, его строение охарактеризовано методом РСА (рис. 1а).

Нами показано, что в одних и тех же экспериментальных условиях при использовании в качестве исходных соединений различных 5-алкоксипроизводных **1-3** всегда образуются 5-гидрокси-пирролиноны **4** и **5**. Выходы продуктов не зависят от природы фуранона, следовательно в обсуждаемых реакциях наряду с 5-метоксифуранонами можно использовать также 5-этокси- и 5-изопропоксипроизводные. Мы полагаем, что реакция аммонолиза или аминирования 5-алкоксифуранонов осуществляется по механизму со стадией нуклеофильного присоединения и дезалкилирования (схема 2). Если бы дезалкилирование имело место, можно было ожидать понижения реакционной способности 5-этокси- и 5-изопропоксипроизводных **2** и **3** в реакциях с аммиаком и бензиламином. Скорость дезалкилирования падает в ряду эфиров **1** > **2** > **3** в соответствии с характером радикала Me > Et > *i*-Pr. Поскольку мы не наблюдали видимых отличий в ходе протекания изучаемых реакций с различными алкоксигруппами у C₅ и получали идентичные продукты с близкими выходами, то дезалкилирование под действием *N*-нуклеофила, по-видимому, маловероятно.

На примере пирролинона **4** мы показали, что 5-гидрокси-пирролиноны легко могут быть превращены в 5-алкоксипроизводные. При кипячении соединения

4 в спирте в присутствии каталитических количеств хлороводородной кислоты образуются 5-метокси и 5-этоксипирролиноны **15** и **16** (схема 3). Кроме того, тиоэфиры **4** и **5** были окислены до соответствующих сульфонов **17** и **18** избытком перекиси водорода в ледяной уксусной кислоте.

Строение всех синтезированных соединений детально доказано методами ИК, ЯМР ¹H и ¹³C спектроскопии. Выводы по структурным отнесениям в растворах в случае многих пирролинонов были подтверждены данными рентгеноструктурного анализа. Основным структурообразующим мотивом кристаллов соединений пирролинонового ряда являются классические водородные связи, в которых задействованы донорные центры молекул – атомы водорода О-Н и N-Н групп, и акцепторный – атом кислорода карбонильной группы. В результате наблюдается широкий спектр межмолекулярных взаимодействий в кристаллической фазе. Нами отмечены случаи образования плоских лент и гомохиральных слоёв, сдвоенных столбцов, спиралей, бесконечных простых и сдвоенных цепочек, или развитой трёхмерной сетки взаимодействий. Интересно отметить, что для соединения **5** обнаружена тенденция кристаллизоваться со спонтанным разделением энантиомеров с образованием достаточно крупных кристаллов, для которых характерно группироваться по признаку одинаковой хиральности, что позволяет надеяться на перспективность попыток препаративного разделения этого соединения на энантиомеры путем кристаллизации с хиральной затравкой.

Продукты реакций с аминспиртами **8** и **9** являются очень привлекательными объектами с точки зрения синтеза новых бициклических

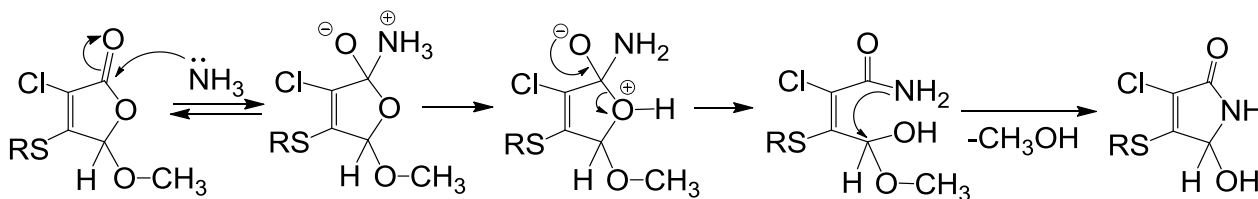


Схема 2. Механистическая схема аммонолиза 5-метокси-2(5H)-фуранонов.

конденсированных соединений, которые могут быть образованы при внутримолекулярной дегидратации. Нами показано, что при длительном кипячении пирролинонов **8** и **9** в толуоле в присутствии каталитических количеств трифторуксусной или серной кислот образуются новые бициклы **19** и **20**, содержащие лактамный фрагмент. Образование продуктов бициклического строения подтверждено данными ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии. Отметим, что в ЯМР ^1H спектре бицикла **19** протоны CH_2 -групп и метиновый протон у атома углерода C_5 лактамного цикла образуют ABCDM спиновую систему и проявляются в виде четырёх мультиплетов и одного дублета. Соединение **18** в литературе не описано, хотя известны его структурные аналоги – бициклические производные дигидропирроло-оксазолонового ряда, которые, однако, получены другими методами⁹⁻¹⁰.

Далее в обсуждаемые превращения были вовлечены более сложные и интересные реагенты – *N,N*-бинуклеофилы, их использование создает возможность конструирования разнообразных типов гетероциклических систем на базе пирролинона за счет участия в реакциях одного или обоих нуклеофильных центров.

Выбрав в качестве бинуклеофила гидразин моногидрат мы обнаружили, что в реакции с фураноном **1** образуется два продукта в соотношении 15:1 – *N*-аминопирролинон **21** как преобладающий продукт и шестичленный азотистый гетероцикл – пиридазинон **22** (схема 3). Интересно отметить, что пирролинон **21** превращается в пиридазинон **22** при длительном кипячении в бензоле или толуоле. Превращение одного гетероцикла в другой можно объяснить атакой свободной аминогруппы в молекуле **21** по электрофильному атому углерода карбонильной группы. Аналогичный экспериментальный факт описан японскими химиками¹¹ в реакции гидразин моногидрата с 5-метокси-2(5*H*)-фураноном, содержащим рибофуранозный фрагмент у атома углерода C_5 .

С помощью такого *N,N*-бинуклеофила, как этилендиамин, в реакции с фураноном **1** в соотношении 1:2 получен новый *бис*-пирролинон **23**, в молекуле которого два лактамных фрагмента через CH_2CH_2 цепочку соединены по атомам азота N_1 . Выделенное вещество представляет собой смесь диастереомеров, которые охарактеризованы методом

РСА. *Мезо*-изомер кристаллизуется из раствора в ДМСО в виде кристаллосольвата состава 1:2 (рис. 1б), а молекула *dl*-изомера – также в виде кристаллосольвата с молекулами ДМСО и воды в соотношении 1:1:1 (рис. 1в).

Таким образом, в данной работе разработан подход к синтезу различных серосодержащих производных 5-гидрокси-3-пирролин-2-она, основанный на реакциях аммонолиза и аминирования соответствующих 5-алкокси-2(5*H*)-фуранонов. Синтезированы и спектрально охарактеризованы новые тиоэфир и *бис*-тиоэфир пирролинонового ряда, конденсированные азотсодержащие бициклические соединения. Кристаллическая и молекулярная структура большого числа соединений охарактеризована методом рентгеноструктурного анализа.

Экспериментальная часть

Общая методика синтеза пирролинонов 4-12. К охлажденному при $t = -15 - 10^\circ \text{C}$ раствору фуранона **1-3** (3 ммоль) в 10 мл диэтилового эфира медленно при перемешивании добавляли охлажденный раствор амина (4.5 ммоль) в 10 мл эфира. Реакционную смесь выдерживали при $t_{\text{комн}}$ или кипятили (в синтезах соединений **10-12**), контроль за ходом реакции осуществляли методом ТСХ. Выпавший осадок фильтровали, сушили, перекристаллизовывали из соответствующего растворителя.

Метод синтеза бис-тиоэфиров пирролинона 13 и 14 аналогичен вышеописанному. В реакции с 1,2-бис[(3-хлор-5-метокси-2(5*H*)-фуранон-4-ил)тио]этаном (3 ммоль) использовали 4.5 мл 25% водного раствора аммиака или 0.5 мл (4.5 ммоль) бензиламина. Реакции проводили в эфирно-этанольной смеси при $t = -15 - 10^\circ \text{C}$. Соединение **14** перекристаллизовали из этанола. Пирролинон **13** практически не растворим в большинстве органических растворителей и первая порция выпавшего осадка представляет собой *мезо*-форму.

Метод синтеза 5-алкокси-4-(4-метилфенил)-тио-3-хлор-3-пирролин-2-онов 15 и 16. Пирролинон **4** кипятили в спирте в присутствии 3-4 капель соляной кислоты в течение 15-20 ч. Реакционную смесь досуха вакуумировали, остаток перекристаллизовывали из тетрагидрометана.

Метод синтеза сульфонов пирролинона 17 и 18. Раствор пирролинона **4** или **5** в ледяной уксусной

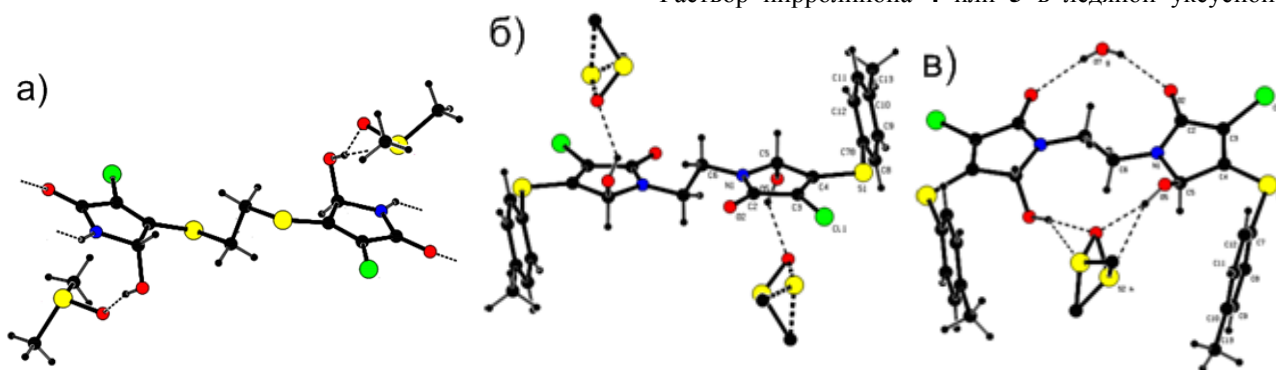


Рис. 1. Молекулярная структура пирролинонов: а) *мезо*-форма **13**, б) *мезо*-форма **23**, в) *dl*-форма **23**.

кислоте перемешивали при $t_{\text{комн}}$ с шестикратным избытком 33% раствора перекиси водорода в течение нескольких дней. Продукты **17** и **18** осаждали водой, перекристаллизовали из смеси бензол - ацетон.

Метод синтеза бициклов 19 и 20. Пирролинон **8** или **9** (2 ммоль) кипятили в течение 70 часов в 15 мл сухого толуола в присутствии CF_3COOH или конц. H_2SO_4 (5 мол. %), соответственно. Реакционную смесь промывали в делительной воронке водой до нейтральной реакции, органическую фазу досуха вакуумировали. Полученный маслянистый остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – ацетон:толуол, 1:2 или 1:9). Продукты **19** и **20** перекристаллизовывали из гексана.

Реакция фуранона 1 с гидразин моногидратом. К раствору 0.863 г (3.2 ммоль) фуранона **1** в 10 мл диэтилового эфира при $t = -10 - -5^\circ \text{C}$ при интенсивном перемешивании по каплям добавляли охлаждённый раствор 0.23 мл (4.8 ммоль) гидразин моногидрата в 10 мл диэтилового эфира, при этом наблюдали образование осадка. Реакционную смесь выдерживали в морозильной камере в течение суток. Осадок фильтровали, он представлял собой смесь пирролинона **21** и пиридазинона **22** в соотношении 15:1. Пирролинон очищали от пиридазинона многократной перекристаллизацией из бензола. Пирролинон **21** при кипячении в бензоле в течение 30 часов превращается в пиридазинон **22**.

Реакция фуранона 1 с этилендиамином. К раствору 0.863 г (3.2 ммоль) фуранона **1** в 10 мл диэтилового эфира при $t = -10 - -5^\circ \text{C}$ по каплям при интенсивном перемешивании добавляли охлаждённый раствор 0.32 мл (4.8 ммоль) этилендиамина в 10 мл диэтилового эфира, при этом наблюдали образование осадка. Реакционную смесь выдерживали в морозильной камере в течение суток,

осадок фильтровали. Соединение **23** получено в виде смеси диастереомеров (1:1), обладающих низкой растворимостью в большинстве органических растворителей.

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки РФ (ГК № 02.740.11.0633) и РФФИ (грант № 09-03-00696-а).

Библиографический список

- 1 Saygili N., Altunbaş A., Yeşilada A. // *Turkish Journal of Chemistry*. **2006**. V. 30. P. 125.
- 2 Cuiper A.D., Kouwijzer M.L.C.E., Grootenhuis P.D.J., Kellogg R.M., Feringa B.L. // *Journal of Organic Chemistry*. **1999**. V. 64. P. 9529.
- 3 Shiraki R., Sumino A., Tadano K.-I., Ogawa S. // *Journal of Organic Chemistry*. **1996**. V. 61. P. 2845.
- 4 Agatsuma T., Akama T., Nara S., Matsumiya S., Nakai R., Ogawa H., Otaki S., Ikeda S., Saitoh Y., Kanda Y. // *Organic Letters*. **2002**. V. 4. P. 4387.
- 5 Bellina F., Rossi R. // *Current Organic Chemistry*. **2004**. V. 8. P. 1089.
- 6 Hill H.B., Cornelison R.W. // *American Chemical Journal*. **1894**. V. 16. P. 277.
- 7 Jiménez M.D. Ortega M.C., Tito A. // *Heterocycles*. **1984**. V. 22. P. 1179.
- 8 Косолапова Л.С., Курбангалиева А.Р., Лодочникова О.А., Чмутова Г.А. // *XI Молодежная конференция по органической химии*, Екатеринбург, Россия. **23-29 ноября 2008**. С. 124.
- 9 Takabe K., Suzuki M., Nishi T., Hiyoshi M., Takamori Y., Yodaa H., Masea N. // *Tetrahedron Letters*. **2000**. V. 41. P. 9859.
- 10 Agami C., Beauseigneur A., Comesse S., Dechoux L. // *Tetrahedron Letters*. **2003**. V. 44. P. 7667.
- 11 Maeba I., Hara O., Suzuki M., Furukawa H. // *Journal of Organic Chemistry*. **1987**. V. 52. P. 2368.